

⑨日本国特許庁  
公開特許公報

⑩特許出願公開  
昭53—28192

⑤Int. Cl. <sup>2</sup> C 07 D 513/04 C 07 D 239/54 // A 61 K 31/505	識別記号 ABE ABU ACL ACX ADZ	⑥日本分類 16 E 612 16 E 461 30 G 133.42 30 H 22 30 H 352 30 H 321.5 30 H 342 30 H 612	庁内整理番号 7057—44 7009—44 6617—44 5727—44 5727—44 5727—44 5727—44 5727—44	④公開 昭和53年(1978)3月16日 発明の数 3 審査請求 未請求
--	---	---	--	--

(C 07 D 513/04  
C 07 D 239/00  
C 07 D 285/00 )

(全 8 頁)

④ピリミド〔4, 5-e〕〔1, 3, 4〕チアジ  
アジン誘導体およびその製造方法

①特 願 昭51—101923  
②出 願 昭51(1976)8月25日  
⑦発 明 者 仲建彦  
神戸市東灘区渦森台2丁目7番

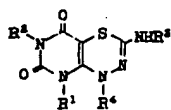
地7—404  
⑦発 明 者 古川純康  
豊中市新千里南町3丁目6番A  
2—402  
⑦出 願 人 武田薬品工業株式会社  
大阪市東区道修町2丁目27番地  
⑦代 理 人 弁理士 松居祥二

明 細 書

1. 発明の名称  
ピリミド〔4, 5-e〕〔1, 3, 4〕チアジ  
アジン誘導体およびその製造方法

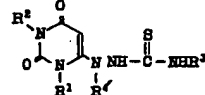
2. 特許請求の範囲

(1) 一般式

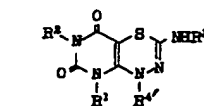


〔式中、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>はそれぞれ水素原子またはアルキル基を、R<sup>3</sup>は水素原子、アルキル基、アルケニル基、置換されていてもよいアリール基、アラキル基またはアシル基を、R<sup>4</sup>は水素原子、アルキル基またはアシル基を示し、R<sup>4</sup>がアシル基のときR<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>はアルキル基を表わす〕で表わされるピリミド〔4, 5-e〕〔1, 3, 4〕チアジアジン誘導体またはその塩。

(2) 一般式

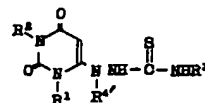


〔式中、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>はそれぞれ水素原子またはアルキル基を、R<sup>3</sup>は水素原子、アルキル基、アルケニル基、置換されていてもよいアリール基、アラキル基またはアシル基を、R<sup>4</sup>は水素原子またはアルキル基を示す〕で表わされる化合物に酸化剤を反応させることを特徴とする一般式



〔式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>は前記と同意義〕で表わされるピリミド〔4, 5-e〕〔1, 3, 4〕チアジアジン誘導体またはその塩の製造方法。

(3) 一般式



〔式中、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>はそれぞれ水素原子またはアルキル基を、R<sup>3</sup>は水素原子、アルキル基、アルケニル基、置換されていてもよいアリール基、アラキル基またはアシル基を、R<sup>4</sup>は水素原子または

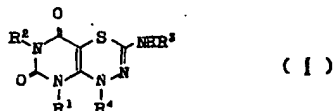
はアルキル基を示す)で表わされるウラシル誘導体またはその塩。

(4)  $R^4$  がアルキル基である特許請求の範囲第(3)項記載の化合物。

### 3. 発明の詳細な説明

本発明は医薬などとして有用な新規ピリミド〔4, 5-a〕〔1, 3, 4〕チアジアジン誘導体およびその製造方法に関する。

さらに詳しくは、本発明は一般式

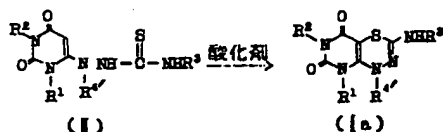


〔式中、 $R^1$ および $R^2$ はそれぞれ水素原子またはアルキル基を、 $R^3$ は水素原子、アルキル基、アルケニル基、置換されていてもよいアリール基、アラルキル基またはアシル基を、 $R^4$ は水素原子、アルキル基またはアシル基を示し、 $R^4$ がアシル基のとき $R^1$ および $R^2$ はアルキル基を表す)で表わされるピリミド〔4, 5-a〕〔1, 3, 4〕チアジアジン誘導体およびその製造方法に関する。

としては、アルキル部分の炭素数3以下のアラルキル基が好ましく、たとえばベンジル基、フェニル基などがあげられる。 $R^1$ および $R^2$ で示されるアシル基としては、低級アルカノイル基、置換されてもよいベンゾイル基などが好ましく、とりわけアルキル部分の炭素数4以下の低級アルカノイル基(例、アセチル、プロピオニル、 $n$ -ブチリル、1-ブチリル基)、ベンゾイル基が好ましい。なお、 $R^4$ がアシル基である場合、 $R^1$ および $R^2$ はアルキル基であるものとする。

上記一般式(I)の化合物としては、 $R^1$ および $R^2$ がそれぞれ低級アルキル基である化合物、および $R^1$ が水素原子、 $R^2$ が低級アルキル基である化合物が好ましい。

上記一般式(I)において $R^3$ が水素原子またはアルキル基の化合物は、たとえば次の新規合成反応により製造することができる。



上記一般式(I)に関し、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ および $R^4$  1

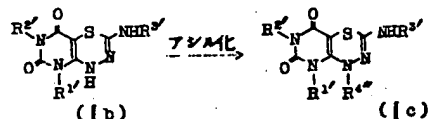
で示されるアルキル基としては、好ましくは低級アルキル基、なかでも炭素数6以下のアルキル基(例、メチル、エチル、 $n$ -プロピル、1-プロピル、 $n$ -ブチル、1-ブチル、 $sec$ -ブチル、 $tert$ -ブチル、 $n$ -ペンチル、1-ペンチル、 $n$ -ヘキシル、1-ヘキシル基)があげられ、とりわけ炭素数4以下のアルキル基が好ましい。 $R^2$ で示されるアルケニル基としては、好ましくは低級アルケニル基、とりわけ炭素数6以下のアルケニル基(例、ビニル、アリル、1-プロペニル、イソプロペニル、2-ブテニル基)が好ましい。 $R^3$ で示される置換されていてもよいアリール基におけるアリール基としては、フェニル基、ナフチル基などがあげられ、なかでもフェニル基が好ましい。かかるアリール基は置換されていてもよく、置換分としては、たとえばハロゲン原子(例、塩素、フッ素、臭素、ヨウ素)、炭素数4以下のアルコキシ基(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ基)などがあげられる。 $R^4$ で示されるアラルキル基 20

〔式中、 $R^1$ 、 $R^2$ および $R^3$ は前記と同意義、 $R^4$ は 1  
水素原子またはアルキル基を示す〕

上記式中、 $R^4$ としてのアルキル基は $R^3$ におけるアルキル基に相当する。

上記反応は化合物(II)に酸化剤を反応させる 5  
ことにより一般式(Ia)の化合物を得るものである。本反応は通常溶媒の存在下で行われ、かかる溶媒としては、たとえばハロゲン化炭化水素(例、クロロホルム、塩化メチレンなど)やジオキサン、ベンゼンなどがあげられる。酸化剤としては、 10  
たとえば $N$ -クロロコハク酸イミド、 $N$ -プロモコハク酸イミド、 $N$ -プロモアセトアミドなどの比較的酸化力の弱い酸化剤があげられ、なかでも $N$ -クロロコハク酸イミドが好ましい。酸化剤の使用量は、化合物(II)1モル量に対して約1~ 15  
4モル量程度、好ましくは約1~2モル量程度である。反応温度は通常約0~50℃程度、好ましくは約20~30℃程度の範囲内の温度である。反応時間は通常約0.5~10時間程度、好ましくは約1~3時間程度である。 20

なお、一般式(Ⅰ)においてRがアシル基の化合物は、たとえば一般式(Ⅰ)においてRおよびR'がアルキル基でRが水素原子の化合物(Ⅰb)から下記の反応により合成することができる。



〔式中、R'およびR''はアルキル基を、R'はアルキル基、アルケニル基、アラルキル基、置換されてもよいアリール基またはアシル基を、R''はアシル基を示す〕

上記一般式中、R'としての各基はR'における対応する基に、R''としてのアシル基はR'におけるアシル基にそれぞれ相当する。上記のアシル化反応は、通常のアシル化剤を用いて自公知の手段により行うことができる。アシル化剤としては、R''に相当するアシル基を含む反応性誘導体(例、酸無水物、酸ハロゲン化物、活性エステル、混酸無水物など)が用いられ、とりわけ酸無水物が好ましい。通常、反応は適当な溶媒(例、ピリジン

など)中、約50~70℃程度の温度で約1~3時間程度行なうのが好ましい。

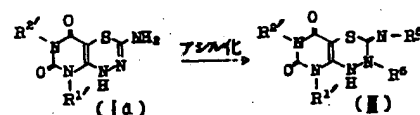
かくして製造される一般式(Ⅰ)の化合物は通常の分離精製手段(例、有機溶媒からの再結晶など)により単離することができる。この場合、一般式(Ⅰ)の化合物は適当な塩、たとえば酸付加塩(例、臭素酸塩、塩酸塩など)として単離してもよい。

本発明のピリミド(4,5-e)(1,3,4)チアジアジン誘導体(Ⅰ)およびその塩は、文献未載の新規骨格を有する異項複化合物であり、c-AMP(サイクリック アデノシンモノホスフェート)ホスホジエステラーゼ阻害作用、ヒスタミンH<sub>1</sub>-レセプター阻害作用および動物とりわけ哺乳動物(例、ヒト、イヌ、ウサギ、ラット、マウス)に対して、降圧、利尿、抗炎症、胃液分泌抑制作用を示し、たとえば高血圧症、浮腫、胃かいようなどの疾病に対する降圧剤、利尿剤、抗炎症剤、胃かいよう治療剤としてまた抗菌作用も有するため抗菌剤として有用であるばかりでなく、

生物化学試験のための試薬としても有用である。

化合物(Ⅰ)およびその塩をかかる医薬として用いる場合、それ自体あるいは適宜の薬理的に許容される担体、賦形剤、希釈剤と混合し、粉末、顆粒、錠剤、カプセル剤、注射剤、座剤、塗布剤などの形態で経口的または非経口的に安全に投与することができる。投与量は対象疾患、症状、投与対象、投与方法等によっても異なるが、たとえば成人の高血圧症に対する降圧、利尿剤として投与する場合、経口投与では1回あたり約0.8~1mg/kg(体重)程度、1日量として約1~4mg/kg(体重)程度がそれぞれ好ましい投与量である。

また、本発明の化合物(Ⅰ)およびその塩は新規な医薬の合成中間体としても有用である。たとえば、一般式(Ⅰd)の化合物は下記の反応により、本発明化合物と同様の作用および用途を有する新規化合物(Ⅲ)に導くことができる。



〔式中、R'およびR''はアルキル基を、R'はアシル基を示す〕

上記一般式中、R'としてのアシル基は低級アルカノイル基を示す。上記のアシル化反応は、通常のアシル化剤(例、酸無水物、酸ハロゲン化物など)を用いて行うことができる。通常、反応は適当な溶媒(例、ピリジンなど)中、室温で約1~3時間程度行なうのが好ましい。

さらに、一般式(Ⅰe)の化合物は下記の反応により解熱、鎮痛、抗炎症剤として有用な(1,2,3)チアジアゾロ(4,5-d)ピリミジン誘導体(特願昭51-21512号)へも導くことができる。

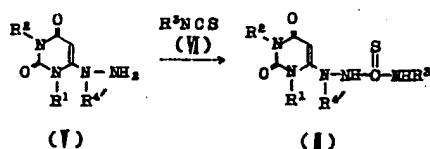


(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ および $R^3$ は一般式(Ⅰ)で示したものと同意義)

上記反応は化合物(Ⅴ)に酸化剤(臭素等の比較的酸化力の強い酸化剤)を反応させることにより一般式(Ⅵ)の化合物を得るものである。本反応は通常、溶媒(例、クロロホルム、塩化メチレンなど)中、室温で約1~3時間程度行うのが好ましい。

前記本発明化合物(Ⅰ)の製造に用いられる原料化合物(Ⅴ)は、たとえば下記の反応によつて製造することができる(特願昭51-21512号)。

(a)



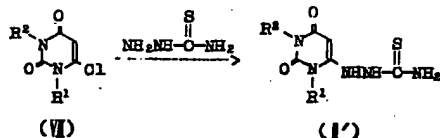
(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ および $R^4$ は前記と同意義)

上記(a)の方法は、まず化合物(Ⅴ)に化合物(Ⅵ)を反応させて化合物(Ⅰ)を得る。この反応

は通常、溶媒の存在下、加熱することによつて進行せられる。かかる溶媒としては、たとえば水、セロソルブなどがあげられる。反応温度は通常約80~120℃程度、反応時間は約1~5時間程度が好ましい。チオシアン酸塩の使用量は、化合物(Ⅴ)1モル量に対して約1~3モル量程度である。

また、 $R^3$ が水素原子である化合物(Ⅰ)は、次の反応によつて好収率で得ることもできる。

(b)



(式中、 $R^1$ および $R^2$ は前記と同意義)

上記(b)の方法は、化合物(Ⅶ)にセミカルバジドを反応させることにより一般式(Ⅰ')の化合物を得るものである。この反応は、通常、溶媒の存在下加熱することによつて進行せられる。かかる溶媒としては、たとえばメチルセロソルブ、エチルセロソルブなどがあげられる。反応温度は通常、溶媒の沸点付近、反応時間は約3~6時間程

は通常、溶媒の存在下、加熱することによつて進

行せられる。かかる溶媒としては、たとえば極性非プロトン溶媒(例、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルフォキシド、ピリジン、酢酸エチル、アセトンなど)やその他の非プロトン溶媒(例、

反応温度は通常約20~100℃程度、好ましくは約50~80℃程度の範囲内の温度である。反応時間は通常約1~10時間程度、好ましくは約1~4時間程度である。化合物(Ⅶ)の使用量は、

化合物(Ⅶ)1モル量に対して約1~5モル量程度、好ましくは約1~2モル量程度である。 $R^3$ が水素原子の場合、反応液中においてチオシアン酸を生成させ(たとえば、チオシアン酸アンモニウム、チオシアン酸カリウム等のチオシアン酸塩と

塩酸を反応させて生成させる)、化合物(Ⅶ)と反応させることによつて $R^3$ が水素原子である化合物(Ⅰ)を得ることができる。この反応は、通常、溶媒の存在下で加熱することによつて進行せられる。かかる溶媒としては、たとえば水、セロソ

ルブなどがあげられる。反応温度は通常約80~120℃程度、反応時間は約1~5時間程度が好ましい。セミカルバジドの使用量は、化合物(Ⅶ)1モル量に対して約1~3モル量程度である。

かくして生成する一般式(Ⅰ)の化合物は、通常、分離精製手段(例、アルコール等からの結晶化など)により反応液から単離後、次反応に供するのが好ましい。

上記一般式(Ⅰ)の化合物は新規化合物であり、本発明化合物(Ⅰ)またはその他の異項化合物の合成(特願昭51-21512号)に極めて有用な化合物である。本発明はこのような中間体として有用な新規化合物(Ⅰ)をも併せて提供するものである。

なお、上記(a)、(b)の方法に用いる原料のウラシル誘導体は、たとえばアンナーレンデアヘミ(Ann. Chem.), 612巻, 158頁(1958年)、ジャーナル フューア プラクティッシェヘミ(J. Prakt. Chem.), 32巻, 47頁(1966年)などに記載された方法またはそれに基づいて製造することができる。

## 実施例 1

1, 3-ジメチル-6-ヒドラジノウラシル(7g)をジメチルホルムアミド(40ml)に懸濁させ、エチルイソチオシアネート(10ml)を加えて50-60℃で3時間撹拌する。反応液を濃縮し、得られるシラップに水を加え、析出物をメタノール(140ml)から再結して、1, 3-ジメチル-6-(4-エチルチオセミカルバジド)ウラシルの無色結晶8.5gを得る。

融点 204-206℃

紫外吸収スペクトル:  $\lambda_{\text{max}}$  287, 249nm

## 元素分析値

計算値:  $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$  として

C(%)	H(%)	N(%)
42.01	5.88	27.22

実測値: 41.66 5.77 27.18

## 実施例 2

3-イソブチル-6-ヒドラジノウラシル(融点135-140℃, 5g)をジメチルホルムアミド(30ml)に懸濁させ、イソブチルイソチオ

シアネート(5ml)を加えて70-80℃で4時間撹拌する。反応液に水(100ml)を加えて析出する沈殿を、ジメチルホルムアミド(60ml)に溶かし、水(10ml)を加えると、3-イソブチル-6-(4-イソブチルチオセミカルバジド)ウラシルの無色結晶6.5gを得る。

融点 242-243℃

## 元素分析値

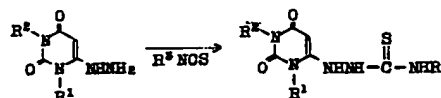
計算値:  $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$  として

C(%)	H(%)	N(%)
49.98	7.10	22.42

実測値: 49.81 7.30 22.70

## 実施例 3-7

実施例1および2の方法に準じて、下記の反応により第1表に示す化合物が得られる。



第 1 表

実施例	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	融点(℃)
3	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	224-226
4	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	1-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	218-220
5	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	193-195
6	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> -	134-136
7	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>		210-212
8	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>		213-215
9	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	213-215
10	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	200-202
11	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	1-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	202-204
12	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	206-208
13	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>2</sub> -	203-204
14	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	CH <sub>3</sub>	212-214
15	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	180-182
16	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>		167-169
17	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>		175-178
18	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-OOCH <sub>3</sub>	202-204
19	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CO-	135-137

## 実施例 20

1, 3-ジエチル-6-(4-エチルチオセミカルバジド)ウラシル(4.0g)をクロロホルム(40ml)に懸濁し撹拌しながらN-クロロコハク酸イミド(2.0g)を少量ずつ約2時間にわたって加える。さらに1時間反応させた後、淡緑色反応液を濃縮しメタノール(10ml)に溶解させ、水を加えると黄色結晶を得る。メタノールから再結すると2-エチルアミノ-5, 7-ジエチルピリミド〔4.5-e〕〔1, 3, 4〕チアジジン-6, 8(5H, 7H)-ジオンの黄色結晶(2.5g)を得る。

融点 190-200℃(分解)

紫外吸収スペクトル:  $\lambda_{\text{max}}$  356, 262nm

## 元素分析値

計算値:  $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$  として

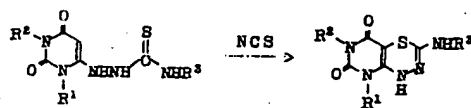
C(%)	H(%)	N(%)	S(%)
46.68	6.05	24.72	11.31

実測値: 46.30 6.03 24.57 11.46

## 実施例 21-34

実施例20の方法に準じて、下記の反応により

第2表に示す化合物が得られる。



NCS: N-クロロコハク酸イミド

第 2 表

実施例	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	融点 [°C] (分解点)
21	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	220-230
22	"	"	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	195-200
23	"	"	1-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	180-185
24	"	"	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	230-235
25	"	"		155-157
26	"	"		230-240
27	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	180-190
28	"	"	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	206-208
29	"	"	1-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	145-147
30	"	"		143-146
31	"	"	-COCH <sub>3</sub>	220-230

C(%) H(%) N(%) S(%)

36.67 4.84 30.55 13.99

実測値 36.46 4.96 30.70 13.61

#### 実施例 36

1,3-ジメチル-6-チオセミカルバジドウ  
ラシル(2.0g)をクロロホルム(20ml)に  
懸濁し攪拌しながら、N-プロモサクシニミド  
(2.0g)を少量ずつ約2時間にわたって加え  
る。さらに1時間反応させた後、沈殿物を水に懸  
濁し希アンモニア水で微アルカリ性となし、黄色  
沈殿物をろ取り、ジメチルホルムアミド(40ml)  
)におだやかに温めて溶解し、水(20ml)を加  
え冷却放置すると2-アミノ-5,7-ジメチル  
ピリミド(4.5-6)[1,3,4]チアジア  
ジン-6,8(5H,7H)-ジオンの黄色結晶  
1.5gを得る。

融点 190-200°C(分解)

紫外吸収スペクトル:  $\lambda_{\text{max}}^{\text{メタノール}}$  356, 250nm

質量スペクトル: m/e 227(分子イオンピーク)

元素分析値

実施例	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	融点 [°C] (分解点)
32	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CO-	190-200
33	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>		158-160
34	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>		250-260

#### 実施例 35

1,3-ジメチル-6-クロロウラシル(3.0g)をメチルセロソルブ(15ml)に溶解させ、  
チオセミカルバジド(3.0g)を加え、130°  
-135°Cで加熱、攪拌、反応させる。5時間反  
応させた後冷却放置すると無色粉末が析出する。  
ろ取り、ジメチルホルムアミド-水から再結する  
と1,3-ジメチル-6-チオセミカルバジドウ  
ラシルの無色結晶(2.0g)を得る。

融点 178-180°C

紫外吸収スペクトル:  $\lambda_{\text{max}}^{\text{メタノール}}$  268, 241nm

元素分析値

計算値 C<sub>7</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S として

計算値 C<sub>7</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S として

C(%) H(%) N(%) S(%)

36.99 3.99 30.82 14.11

実測値 36.68 3.98 30.83 14.67

#### 実施例 37

1,3-ジエチル-6-(1-メチルヒドラジ  
ノ)ウラシル(3.0g)をジメチルホルムアミ  
ド(15ml)に溶解させ、エチルイソチオシアナ  
ート(2.0ml)を加え、100°C、3時間反応  
させる。濃縮して得られるシラップをアルコール  
から結晶化すると1,3-ジエチル-6-(1-  
メチル-4-エチルチオセミカルバジド)ウラシ  
ル3.0gを得る。

融点 170-173°C

質量スペクトル: m/e 299(分子イオンピーク)

紫外吸収スペクトル:  $\lambda_{\text{max}}^{\text{メタノール}}$  274nm

元素分析値

計算値 C<sub>12</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S として

C(%) H(%) N(%) S(%)

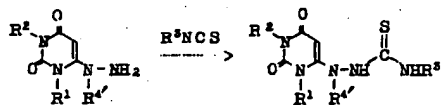
68.14 7.07 23.39 10.71

実測値 48.27 7.01 23.71 10.62

## 実施例 38-40

実施例37の方法に準じて、下記の反応により

第3表に示す化合物が得られる。



第 3 表

実施例	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	融点(°C)
38	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	217-219
39	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	175-178
40	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	170-173

## 実施例 41

実施例37で得られる1,3-ジメチル-6-

(1-メチル-4-エチルチオセミカルバジド)

ウラシル(4.0g)をクロロホルム(50ml)

にとかし、N-プロモアセトアミド(4.0g)

を少量ずつ加える。さらに1時間攪拌後、濃縮し

て得られる褐色シラップをメタノール-水から結

第 4 表

実施例	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	融点(°C)
42	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	220-222
43	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	156-158
44	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	142-144

## 実施例 45

実施例27で得られた2-メチルアミノ-5,

7-ジメチルピリミド[4,5-e][1,3,

4]チアジャジン-6,8(5H,7H)-ジオ

ン(1.0g)をピリジン(5ml)に懸濁し無水

酢酸(3ml)を加え、50~60°Cで3時間反応

させた後濃縮し得られた残渣にメタノールを加え

不溶物を分別し母液を冷却放置すると2-メチル

アミノ-4-アセチル-5,7-ジメチルピリミ

ド[4,5-e][1,3,4]チアジャジン-

6,8(5H,7H)-ジオンの無色結晶0.5

gを得る。

融点 273-275°C

質量スペクトル: m/e 283(分子イオンピーク)

1 晶化すると2-エチルアミノ-4,5,7-トリ

メチルピリミド[4,5-e][1,3,4]チ

アジャジン-6,8(5H,7H)-ジオンの淡

黄色結晶2.5gを得る。

5 融点 261-263°C

紫外吸収スペクトル: λ<sub>max</sub><sup>メタノール</sup> 341nm

元素分析値

計算値 C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S として

C(%) H(%) N(%) S(%)

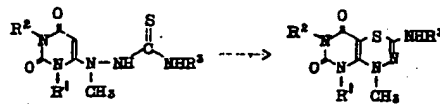
44.59 5.61 26.01 11.91

実測値 44.62 5.46 26.17 11.66

## 実施例 42-44

実施例41の方法に準じて、下記の反応により

第4表に示す化合物が得られる。

紫外外部吸収スペクトル: λ<sub>max</sub><sup>メタノール</sup> 312, 222nm

元素分析値

計算値 C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S として

C(%) H(%) N(%) S(%)

42.39 4.63 24.72 11.32

実測値 42.44 4.60 24.57 11.10

## 参考例 1

実施例27で得られた2-アミノ-5,7-ジ

メチルピリミド[4,5-e][1,3,4]チ

アジャジン-6,8(5H,7H)-ジオン(2

.0g)をピリジン(30ml)に懸濁し、無水酢

酸(6.0ml)を加え室温で約2時間反応させる。

反応液を濃縮して得られるシラップをメタノール

から再結すると淡黄色結晶の2-アセチルイミ

ノ-3-アセチル-5,7-ジメチルピリミド[4

,5-e][1,3,4]チアジャジン-6,8

(5H,7H)-ジオンを1.0g得る。

融点 140-143°C

質量スペクトル: m/e 311(分子イオンピーク)

紫外吸収スペクトル: λ<sub>max</sub><sup>メタノール</sup> 295, 221nm

## 元素分析値

計算値  $C_{11}H_{13}N_5O_2S$  として

C(%) H(%) N(%) S(%)

42.25 4.72 20.52 9.39

実測値 41.96 4.74 20.70 9.44

## 参考例 2

2-メチルアミノ-5,7-ジメチルピリミド  
〔4,5-e〕〔1,3,4〕チアジアジノン-6  
・8(5H,7H)-ジオン(0.3g)をクロ  
ロホルム(5ml)に懸濁し攪拌しながら臭素(1  
ml)を加える。そのまま室温で3時間反応させた  
後、濃縮し得られたシラップをメタノールから結  
晶化すると淡黄色結晶が得られる。もう一度メタ  
ノールから再結晶すると淡黄色結晶の4,6-ジメ  
チル-〔1,2,3〕チアジアゾロ〔4,5-d〕  
ピリミジン-5,7-(4H,6H)-ジオンが  
0.1g得られる。

融点  $133-135^{\circ}C$ 紫外吸収スペクトル:  $\lambda_{max}^{メタノール}$  330, 216nm

## 元素分析値

計算値:  $C_8H_8N_4O_2S$  として

C(%) H(%) N(%) S(%)

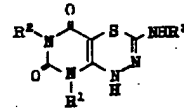
36.30 3.09 28.50 16.32

実測値: 36.31 3.5 28.79 16.10

## 実験例 1

PDE(ホスホジエステラーゼ)阻 作用

SDラット5匹分の大鼠粗ミトコンドリア画分  
から、ロバーチスの方法〔ジャーナル・オブ・ニ  
ューロケミストリー、9巻、23頁(1962)  
〕に基づいて $M_0$ 画分を得た。o-AMPを基質  
として、化合物(I)の代表例について粗 $M_0$ -  
PDEに対する50%阻害濃度( $I_{50}$ )を測定し  
た結果は第5表に示すとおりであった。なお、比  
較のため、代表的な公知のPDE阻害剤としてテ  
オフィリンの $I_{50}$ を測定した。



第 5 表

番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	I <sub>50</sub> (μM)
1	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	112
2	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	70
3	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	1-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	41
4	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	65
5	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	17
6	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>2</sub> -	10
7	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	-Cl	77
テオフィリン				143

代理人 弁理士 松 居 祥 二



## MicroPatent® Family Lookup

Stage 2 Patent Family - "Extended"		Priorities and Applications	
CC DocNum	KD PubDate	CC AppNum	KD AppDate
<input type="checkbox"/> DE 2507125	A1 19750904	DE 2507125 A 19750219 JP 22663 A 19740225	
<input type="checkbox"/> FR 2262079	A1 19750919	FR 7505833 A 19750225 JP 22663 A 19740225	
<input type="checkbox"/> JP 50114490	A2 19750908	JP 22663 A 19740225	
<input type="checkbox"/> JP 53028192	B4 19780812	JP 22663 A 19740225	
<input type="checkbox"/> NL 7502150	A 19750827	JP 22663 A 19740225 NL 7502150 A 19750224	
5 Publications found.			

[Add Selected Documents to Order](#)

FOR JP 75028-192